

DER EINFLUSS VON CHINIDIN
AUF DIE DIGOXIN-
KONZENTRATION IM SERUM
BEI PATIENTEN MIT
EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Hanna Seidel

Duss. München
1984



Aus der II. Medizinischen Abteilung des
Städtischen Krankenhauses München - Schwabing

Chefarzt: Prof. Dr. E. König

DER EINFLUSS VON CHINIDIN AUF DIE DIGOXIN-
KONZENTRATION IM SERUM BEI PATIENTEN MIT
EINGESCHRÄNKTER NIERENFUNKTION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hanna Seidel
aus
München
1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. König

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.4.1984

Meinen lieben Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	1
1. Vorbemerkung	1
2. Mechanismen der Interaktion	2
2.1 Einfluß von Chinidin auf die Digoxin-Absorption	2
2.2 Bindungsstudien und Verteilungsvolumen	3
2.2.1 Bindungsstudien	3
2.2.2 Verändertes Verteilungsvolumen	6
2.3 Einfluß von Chinidin auf die Digoxin-elimination	7
2.3.1 Einfluß von Chinidin auf die renale Clearance	7
2.3.2 Einfluß von Chinidin auf die extra-renale Clearance	8
2.3.3 Die Chinidin-Digoxin-Interaktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	9
II. Methode und Patienten	10
1. Patienten	10
2. Untersuchungsablauf	10
3. Bestimmung der Digoxinkonzentration	11
4. Bestimmung der Chinidinkonzentration	13
5. Statistische Auswertung	13
III. Ergebnisse	14
1. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	14
1.1 Digoxinkonzentration (DKS)	14
1.2 Chinidin	17
1.3 Creatinin	17
1.4 Kalium	18
2. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu einem Kollektiv von 22 Normalpatienten und einem Kollektiv von acht Hämodialysepatienten	23
2.1 Vergleich der Digoxinkonzentrationen (DKS)	23

2.2 Vergleich der Chinidinkonzentrationen (PQC)	25
3. Nebenwirkungen unter Chinidinmedikation	32
3.1 Nebenwirkungen, die zum Absetzen von Chinidin zwangen	32
3.2 Nebenwirkungen bei den 12 untersuchten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	33
3.2.1 Subjektive Nebenwirkungen	33
3.2.2 Veränderungen im EKG	33
IV. Diskussion	35
V. Klinische Bedeutung der Ergebnisse	40
VI. Zusammenfassung	42
VII. Literaturverzeichnis	44
VIII. Lebenslauf	54

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abb. 1:	Die Chinidin-Digoxin-Interaktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	26
Abb. 2:	Die Chinidin-Digoxin-Interaktion bei Hämodialysepatienten	27
Abb. 3:	Die Chinidin-Digoxin-Interaktion bei Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion	28
Abb. 4:	Der Einfluß von Chinidin auf die DKS bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Hämodialysepatienten und Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion	29
Tab. 1:	Untersuchungsablauf	12
Tab. 2:	DKS-Werte (ng/ml) bei den 12 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	16
Tab. 3:	PQC-Werte (µg/ml) bei den 12 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	19
Tab. 4:	Creatininwerte (mg%) der 12 untersuchten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	20
Tab. 5:	Kaliumwerte (mval/ml) der 12 untersuchten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	21
Tab. 6:	Übersicht von DKS, PQC, Creatinin und Kalium (Mittelwerte) der 12 untersuchten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion an den entsprechenden Untersuchungstagen	22
Tab. 7:	Die Chinidin-Digoxin-Interaktion bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion. Zusammenfassung der Ergebnisse.	30
Tab. 8:	Vergleich der Mittelwerte der Plasmachinidinkonzentration (PQC) am 8. Tag zwischen Normalpatienten, Hämodialysepatienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	31

I. Einleitung

1. Vorbemerkung

Obwohl Digoxin und Chinidin schon seit vielen Jahren oft kombiniert angewandt worden sind, wurde eine Interaktion zwischen beiden Arzneimitteln erst 1978 erkannt.

Begünstigt wurde diese Entdeckung durch die Möglichkeit der radioimmunologischen Bestimmung der Digoxinkonzentration im Serum (DKS) (57).

Der Anstieg der Digoxinkonzentration unter Chinidinmedikation ist 1978 von drei Arbeitsgruppen unabhängig voneinander beschrieben worden (9, 18, 43).

Im Laufe der folgenden Jahre erschienen in der Literatur zahlreiche Übersichtsartikel, die sich sowohl mit diesem Phänomen als auch mit den Mechanismen dieser Interaktion beschäftigten (3, 4, 6, 11, 17, 32, 36, 44, 50, 61).

Warum gerade diese Arzneimittelinteraktion so viel Interesse hervorrief, hat wohl seinen Grund darin, daß

1. Chinidin und Digoxin eine häufig verordnete Arzneimittelkombination ist. DAHLQVIST und Mitarbeiter schätzen, daß alleine in Schweden 4000 Patienten diese Kombination einnehmen (61),

2. die Wechselwirkung von Digoxin und Chinidin bei normalen therapeutischen Dosen auftritt. Die Untersuchungen berichten von einem Anstieg der DKS, der im Mittel zwischen 70% und 150% liegt (24),



3. die Erhöhung des Digoxinspiegels bei über 90% aller Patienten auftritt, die diese Kombination nehmen (24, 44, 45), und

4. zwei Substanzen mit geringer therapeutischer Breite und potentiell lebensbedrohlichen Überdosierungserscheinungen von dieser Interaktion betroffen sind (49).

Von der Interaktion mit Chinidin sind sowohl Digoxin wie seine acetylierten und methylierten Derivate betroffen (10).

Ein labortechnischer Fehler, d. h. eine Interferenz von Chinidin oder seinen Metaboliten mit der Nachweismethode für Digoxin als Ursache für die ansteigenden DKS-Werte konnte durch verschiedene Untersuchungen ausgeschlossen werden (8, 28, 43, 58).

2. Mechanismen der Interaktion

Während dahingehend Übereinstimmung herrscht, daß Chinidin zu einem Anstieg der Digoxinkonzentration führt, so bestehen bezüglich der Mechanismen, die dieser Arzneimittelinteraktion zugrundeliegen, noch starke Divergenzen.

Hier soll kurz auf drei der am meisten diskutierten Mechanismen eingegangen werden.

2.1 Einfluß von Chinidin auf die Digoxin-Absorption

CHEN und FRIEDMANN (5) nehmen als die Ursache des Digoxinanstiegs eine verstärkte Glykosidabsorption unter Chinidingabe an.

Dagegen sprechen jedoch Untersuchungen von HAGER et al. (31), die nach intravenöser und oraler Gabe von Digoxin bei sechs unter Chinidinmedikation stehenden Patienten eine unveränderte Bioverfügbarkeit von Digoxin feststellten und somit eine veränderte Absorption als Mechanismus der Chinidin-Digoxin-Interaktion ausschließen konnten.

DOERING (10) berichtet, daß der Anstieg der DKS bei Patienten, die mit β -Methyl-Digoxin behandelt wurden, genauso groß war wie bei einem normalen Digitalisderivat. Von β -Methyl-Digoxin ist bekannt, daß es zu über 90% absorbiert wird (41, 52). Daher könnte auch eine vollständige Absorption von β -Methyl-Digoxin unter Chinidinbehandlung nicht den zwei- bis dreifachen Anstieg der DKS erklären.

2.2 Bindungsstudien und Verteilungsvolumen

2.2.1 Bindungsstudien

Ausgangspunkt dieser Studien ist die Annahme, daß Chinidin und Digoxin am gleichen Zielorgan angreifen und Chinidin dabei Digoxin kompetitiv vom Glykosidrezeptor verdrängt.

Als direkten Beweis für diese Annahme wurden Untersuchungen von LEAHEY et al. (43) und DAHLQVIST et al. (8) angesehen, die die Beobachtung machten, daß der DKS-Spiegel selbst dann noch anstieg, wenn zwei Tage vor der ersten Chinidingabe Digoxin abgesetzt wurde.

STRAUB et al. (59) wiesen am Modell der $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+ \text{- ATPase}$ des Rindermyokards eine Abnahme der Glykosidbindungsstellen für Ouabain unter Chinidingabe nach.

BALL et al. (1) wiesen eine Abnahme der Bindungsaffinität von Digoxin unter Chinidingabe nach. (Na^+ - K^+ -ATPase von Schafsnieren und Membranen menschlicher Erythrozyten).

Bei beiden Untersuchungen lagen die Chinidinkonzentrationen jedoch weit oberhalb des üblichen therapeutischen Bereichs. (Von 25,9 $\mu\text{g/ml}$ bis 162 $\mu\text{g/ml}$ bei STRAUB, bei BALL 32,4 $\mu\text{g/ml}$; der übliche therapeutische Bereich beim Menschen beträgt 2 - 5 $\mu\text{g/ml}$ (29)).

DOERING (10) konnte sowohl bei niedrigeren Konzentrationen, d. h. Konzentrationen, die dem therapeutischen Bereich näherkommen, als auch bei hohen Chinidinkonzentrationen an der Sarkolemmfraktion von Lämmerherzen keine Verdrängung des Glykosids nachweisen.

Zu dem gleichen Ergebnis kamen KIM et al. (38) mit ihren Bindungsstudien an homogenisierten Meerschweinchen und ERDMANN und WERDAN (19) mit Untersuchungen an Membranen des Herzmuskels, des Skelettmuskels und der Nieren beim Menschen.

ERDMANN und WERDAN (19) fanden an den genannten Membranpräparaten nennenswerte Verdrängungsreaktionen erst in Konzentrationsbereichen oberhalb von 32,4 $\mu\text{g/ml}$.

An Glykosidrezeptoren intakter Membranen (menschliche Erythrozyten) wiesen sie nach, daß Chinidin schon ab Konzentrationen von 3,24 $\mu\text{g/ml}$ zu signifikanten, allerdings minimalen Verdrängungen von Digoxin führt.

SCHENCK-GUSTAFSSON et al. (53) berichten, daß bei

zehn untersuchten Patienten während Chinidingabe die Digoxinkonzentration sowohl im Serum als auch im Skelettmuskel zunahm.

Bei acht von den zehn Patienten kam es während der Chinidingabe zu einer Verschiebung des Verhältnisses der Digoxinkonzentrationen Skelettmuskel zu Serum, und zwar nahm die Konzentration von Digoxin im Serum stärker zu als die Konzentration im Skelettmuskel.

Im Tierexperiment fanden auch DOHERTY et al. (16) eine Verschiebung des Verhältnisses Serum zu Gewebskonzentration zugunsten der Serumkonzentration.

Nur im Gehirn fanden DOHERTY et al. (16) eine 50% Zunahme der Digoxin-Konzentration und damit einen stärkeren Anstieg der Gewebskonzentration als der Serumkonzentration.

In einer neuen Studie von WARNER et al. (60) konnten diese Befunde allerdings nicht bestätigt werden. Im gleichen tierexperimentellen Modell an digitalisierten Hunden stellten sie während einer vierundzwanzigstündigen Gabe von Chinidin eine Zunahme der Gewebskonzentration im Herzmuskel gegenüber der Serumkonzentration fest, im Skelettmuskel, in der Niere und im Gehirn eine Abnahme. An Hunden, die drei Tage lang Chinidin und Digitalis bekamen, stellten sie keinen signifikanten Unterschied im Verhältnis von Gewebs- zu Serumkonzentration im Vergleich zu Hunden, die nur mit Digoxin behandelt wurden, mehr fest.

SCHENCK-GUSTAFSSON et al. (53) fanden eine 23% Abnahme der Digoxinkonzentration im Skelettmuskel,

DOHERTY et al. (16) in den untersuchten Geweben eine durchschnittliche Abnahme von 30%.

Da sich im Plasma nur 1% des Digoxin-Gesamtkörperbestandes befindet, im Gewebe jedoch 99%, würde aber bereits eine minimale Verschiebung der Gewebskonzentration von Digoxin genügen, den DKS-Spiegel kurzzeitig zum Ansteigen zu bringen.

2.2.2 Verändertes Verteilungsvolumen

Im Augenblick gibt es vier Untersuchungen am Menschen, die sich mit dem Einfluß von Chinidin auf das Verteilungsvolumen von Digoxin befassen: HAGER et al. 1979, LEAHEY et al. 1981, SCHENCK-GUSTAFSSON und DAHLQVIST 1981, STEINESS et al. 1980 (30, 46, 54, 58).

Die Ergebnisse dieser Modelluntersuchungen sind jedoch sehr widersprüchlich.

So fanden LEAHEY et al. (46) und STEINESS et al. (58) im Mittel ein gleichbleibendes, HAGER et al. (30) sowie SCHENCK-GUSTAFSSON und DAHLQVIST (54) ein abnehmendes Verteilungsvolumen.

Kritisch anzumerken zu diesen Untersuchungen ist außerdem, daß die Beobachtungszeit bei LEAHEY et al. (46) nur 56 Stunden betrug.

Da die Halbwertszeit von Digoxin in der Größenordnung von etwa 40 Stunden liegt (55), sind Plasmakonzentrationsbestimmungen, die nicht mindestens über die doppelte Halbwertszeit bestimmt werden, zur Berechnung pharmakokinetischer Parameter nicht geeignet.

Die Ergebnisse von STEINESS et al. (58) sind durch sehr niedrige Chinidinerhaltungsdosen von 400 mg täglich eingeschränkt.

Beide Autoren nahmen ihre Untersuchungen außerdem an gesunden Freiwilligen vor.

Die Studie von SCHENCK-GUSTAFSSON und DAHLQVIST (54), in der eine Abnahme des Verteilungsvolumens während Chinidingabe festgestellt wurde, scheint die relevanteste zu sein, da sie an Herzpatienten durchgeführt wurde, die unter oraler Dauermedikation bei der Medikamente in üblicher Dosierung standen (24).

Grundsätzlich führen Änderungen des Verteilungsraumes wohl zu einer akuten Änderung der Serumkonzentration (11), diese wird jedoch bei einer Substanz wie Digoxin, die einer Pharmakokinetik erster Ordnung folgt, allmählich wieder über die Clearance ausgeglichen (27).

Die beobachteten langjährigen DKS-Erhöhungen lassen sich deswegen nur durch eine veränderte Eliminationskinetik erklären.

2.3 Einfluß von Chinidin auf die Digoxinelimination

2.3.1 Einfluß von Chinidin auf die renale Clearance

DOERING et al. wiesen 1978 eine statistisch signifikante Einschränkung der Digoxinelimination unter Chinidin nach (9).

Auch HOOYMANS et al. (35) beschrieben im gleichen Jahr eine reduzierte Digoxinclearance bei drei Patienten unter Chinidin.

Sie betrifft sowohl β -Methyl-Digoxin wie Digoxin und führt bei üblicher Chinidindosierung im Durchschnitt zu einer Halbierung der renalen Digoxin-clearance.

Diese Ergebnisse wurden von anderen Autoren im Laufe der nächsten Jahre bestätigt (8, 30, 37, 46, 48, 51, 54, 58).

Über welchen zellulären Mechanismus diese Hemmung der renalen Clearance erfolgt, ist derzeit nicht bekannt.

Außer bei DAHLQVIST (8) blieb bei den genannten Untersuchungen die Creatininclearance unverändert, d. h. es scheint somit unwahrscheinlich zu sein, daß Chinidin die glomeruläre Filtrationsrate ändert.

2.3.2 Einfluß von Chinidin auf die extrarenale Clearance

HAGER et al. (30), HOOYMANS et al. (37), LEAHEY et al. (46), SCHENCK-GUSTAFSSON und DAHLQVIST (54) sowie STEINESS (58) zeigten in ihren Untersuchungen, daß auch die Gesamtkörper-Clearance von Digoxin während Chinidingabe abnimmt, und zwar wurde die Gesamtkörper-Clearance fast im gleichen Ausmaß eingeschränkt wie die renale Clearance von Digoxin.

Da die renale Clearance von Digoxin jedoch nur zwei Drittel der Gesamtkörper-Clearance ausmacht (55), liegt es nahe, anzunehmen, daß auch extrarenale Mechanismen an der Erhöhung der Digoxinkonzentration während Chinidingabe beteiligt sind.

2.3.3 Die Chinidin-Digoxin-Interaktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Ausgangspunkt dieser Arbeit war die Tatsache, daß bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion der renale Mechanismus der Chinidin-Digoxin-Interaktion weniger wirksam werden kann.

Diese Patientengruppe eignet sich deswegen hervorragend zur Erforschung möglicher extrarenaler Mechanismen der Chinidin-Digoxin-Interaktion.

Die Aufgabe dieser Dissertationsarbeit bestand

1. in der Untersuchung des Chinidin-Digoxin-Mechanismus bei zwölf Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
2. in dem Vergleich dieses Patientenkollektivs mit einem gleichbehandelten Kollektiv von acht anurischen Patienten, die unter chronischer Hämodialyse standen (13) und mit einem gleichbehandelten Normalkollektiv von 22 Patienten, d. h. Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion (14).

II. Methode und Patienten

1. Patienten

Vierzehn Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Herzinsuffizienz Grad II gaben nach eingehender Aufklärung ihr Einverständnis, an der Studie teilzunehmen.

Bei zwei Patienten mußte die Studie aufgrund erheblicher Unverträglichkeitserscheinungen abgebrochen werden (s. Abschnitt III. 3. 1 dieser Arbeit).

Die Serumcreatininwerte lagen am ersten Tag bei 1,41 mg% bis 2,61 mg%, mit einem Mittel von 1,87 $\pm$ 0,44 mg%.

Alle Patienten waren chronisch digitalisiert und hatten stabile Serumdigoxinkonzentrationen. Sie bekamen entweder Acetyldigoxin in einer Dosierung von 0,1 - 0,2 mg oder Methyldigoxin in einer Dosierung von 0,05 - 0,1 mg pro Tag.

Verglichen wurde dieses Patientenkollektiv mit einem gleichbehandelten Kollektiv von 22 Normalpatienten, d. h. Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion mit Creatininwerten $\leq$ 1,3 mg% (14) und einem Kollektiv von acht anurischen Patienten, die chronisch hämodialysiert wurden (13).

2. Untersuchungsablauf

Die Patienten erhielten vom ersten bis zum siebten Untersuchungstag 3 x 1 Optochinidin^R Retard (dies entspricht 750 mg Chinidinbisulfat pro Tag), die jeweilige Digoxindosis wurde beibehalten.

Serumkonzentrationsbestimmungen wurden für DKS (Digoxinkonzentration im Serum), PQC (Plasma-Chinidin-Konzentration), Kalium und Creatinin durchgeführt (s. Tab. 1).

Die Blutabnahmen fanden für die DKS an den Tagen 1, 3, 5, 8 und 10 statt, für PQC an den Tagen 3, 5, 8 und 10, für Kalium und Creatinin an den Tagen 1, 5, 8 und 10.

Zusätzlich wurde an den Tagen 1, 3, 5, 8 und 10 bei jedem Patienten ein EKG geschrieben und nach digitalistypischen Nebenwirkungen gefragt.

Die Blutabnahmen erfolgten zum Zeitpunkt des minimalen steady state morgens vor Einnahme der ersten Tagesdosis und damit mindestens 12 Stunden nach der letzten Medikation.

Die Seren wurden gesammelt, tiefgefroren und für jeden Patienten gemeinsam in einem Versuchsansatz bestimmt.

Zwei Tage nach Absetzen von Chinidin, also am 10. Tag, endete die Untersuchung.

3. Bestimmung der Digoxinkonzentration

Die Bestimmung der DKS (=Digoxinkonzentration im Serum) erfolgte mittels des Enzym-Immunoassay "Digoxin" (Elisa, Fa. BOEHRINGER, Mannheim), wobei die Bestimmung der Seren nach den Angaben des Herstellers erfolgte.

Jede Bestimmung erfolgte im Dreifachansatz.

Tab. 1

Untersuchungsablauf

3 x 1 Optochinidin^R Retard

Tag	1	3	5	8	10
Untersuchungen	DKS	DKS	DKS	DKS	DKS
		PQC	PQC	PQC	PQC
	Creatinin		Creatinin	Creatinin	Creatinin
	Kalium		Kalium	Kalium	Kalium
	EKG	EKG	EKG	EKG	EKG

DKS = Digoxinkonzentration im Serum

PQC = Plasmachinidinkonzentration

Von Tag 1 - 7 (einschließlich) erhielten die Patienten 3 x 1 Optochinidin Retard. Nach zwei Tagen Optochinidinpause erfolgte am 10. Tag die letzte Blutentnahme.

Die Meßergebnisse der Patientenserien wurden rechnergestützt ausgewertet.

4. Bestimmung der Chinidinkonzentration

Die Bestimmung der PQC (=Plasmachinidinkonzentration) erfolgte nach der von CRAMER und ISAKSSON (7) angegebenen Methode durch Dr. D. KOCH, Forschungslabor Fa. BOEHRINGER, Mannheim.

5. Statistische Auswertung

Der Vergleich der Meßwerte innerhalb oder zwischen den Kollektiven erfolgte nach dem Students-t-Test für gepaarte bzw. ungepaarte Stichproben.

Der unterschiedliche DKS-Anstieg unter Chinidin bei den verschiedenen Graden von Niereninsuffizienz wurde mit Hilfe des U-Tests von WILCOXON, MANN und WHITNEY (WILCOXON-Test für zwei unabhängige Stichproben) auf Signifikanz geprüft. Der U-Test wurde in drei Varianten gerechnet, je nach Umfang der Stichproben (56).

Die Mittelwerte sind jeweils mit einer Standardabweichung angegeben ($m \pm 1 \text{ SD}$).

Unterschiede wurden als signifikant angesehen für $p < 0,05$.

Die Berechnungen erfolgten mit Hewlett-Packard-Tischrechnern (Modell 46 und 97).

III. Ergebnisse

1. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

1.1 Digoxinkonzentration (DKS)

Unter Chinidingabe stieg die DKS im Mittel von $1,03 \pm 0,42$ ng/ml am 1. Tag auf $1,59 \pm 0,67$ ng/ml am 8. Tag an ($p < 0,01$; s. Tab. 2 und Tab. 6 sowie Abb. 1).

Dies entspricht einem 54% Anstieg des Mittelwerts vom 1. zum 8. Tag.

Der prozentuale Anstieg schwankte bei den einzelnen Patienten zwischen 0% (bei drei Patienten hatte Chinidin überhaupt keinen Einfluß auf die DKS) und 252%; im Mittel betrug er 68%. Bei Patient Nr. 2 kam es allerdings nur bis zum 3. Tag der Untersuchung zu einem Anstieg der DKS, danach wieder zu einem Abfall des Digoxinspiegels, was vermutlich auf einem Tabletteneinnahmefehler beruht.

Im Mittel stieg die DKS unter Chinidin vom 1. zum 3. Tag um 0,3 ng/ml (29%) an ($p < 0,05$), vom 3. zum 5. Tag um weitere 0,2 ng/ml (15%; $p < 0,05$), während der Anstieg vom 5. zum 8. Tag nur noch 0,03 ng/ml (2%) betrug und nicht mehr signifikant war (s. Abb. 1 und Tab. 6). Damit war bei den meisten Patienten bereits nach fünftägiger zusätzlicher Chinidingabe ein neues steady state des Digoxinspiegels erreicht. Nur bei drei Patienten kam es zwischen dem 5. und 8. Tag noch zu einem bemerkenswerten Anstieg ($> 0,4$ ng/ml) der DKS.

Zwei Tage nach Absetzen von Chinidin war die mittlere

DKS um 10% zurückgegangen. Mit einem Wert von im Mittel $1,43 \pm 0,53$ ng/ml lag sie jedoch immer noch signifikant höher als am 1. Tag ($p < 0,02$) (s. Abb.1, Tab. 2 und Tab. 6).

Tab. 2

DKS-Werte (ng/ml) bei den 12 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Untersuchungs- tag	1	3	5	8	10
Patienten- nummer					
1	1,70	1,81	2,48	2,55	2,30
2	0,90	1,88	1,38	0,92	0,73
3	0,44	0,74	1,13	1,55	1,30
4	0,82	0,71	1,07	0,82	0,78
5	0,53	0,77	0,97	1,50	1,48
6	0,99	0,97	0,76	0,99	0,85
7	1,02	1,91	2,25	2,39	2,11
8	1,81	1,75	2,26	2,80	1,75
9	1,44	1,51	1,84	1,55	1,81
10	0,87	1,52	1,41	1,18	0,90
11	1,01	1,60	2,08	1,75	1,74
12	0,88	0,75	1,07	1,10	1,43

1.2 Chinidin

Die PQC unter Chinidingabe blieb von der ersten Bestimmung (3. Tag) an weitgehend konstant. Der Mittelwert aller Patienten betrug am 8. Tag $2,72 \pm 1,32 \mu\text{g/ml}$ (s. Tab. 3 und Tab. 6).

Zwei Tage nach Absetzen von Chinidin betrug die mittlere Plasmakonzentration $0,84 \pm 0,98 \mu\text{g/ml}$.

Bei zwei Patienten kam es am 10. Untersuchungstag allerdings zu keinem Abfall der Chinidinkonzentration (Patient Nr. 1 und Patient Nr. 12, s. Tab. 3). Möglicherweise haben diese beiden Patienten Chinidin weiter eingenommen. Läßt man die Werte dieser beiden Patienten bei der Berechnung der mittleren Plasmakonzentration weg, so ergibt sich ein Mittelwert von $0,45 \pm 0,31 \mu\text{g/ml}$ am 10. Untersuchungstag.

1.3 Creatinin

Bei acht von zwölf Patienten stieg die Serumcreatininkonzentration während des Untersuchungsablaufs an.

Gegenüber dem mittleren Ausgangswert der zwölf Patienten von $1,87 \pm 0,44 \text{ mg\%}$ lag sie mit einem Mittelwert von $2,14 \pm 0,72 \text{ mg\%}$ am 5. Tag signifikant höher ($p < 0,05$) (s. Tab. 4 und Tab. 6).

Am 8. Tag war der Creatininmittelwert mit $2,07 \pm 0,72 \text{ mg\%}$ wieder gesunken und unterschied sich damit nicht mehr signifikant vom Ausgangswert.

1.4 Kalium

Bei den meisten der zwölf untersuchten Patienten zeigte die Kaliumkonzentration im Serum einen zumindest intermittierenden Anstieg, der jedoch keine gerichtete Tendenz zeigte.

Eine Signifikanz konnte für keinen Untersuchungstag nachgewiesen werden (s. Tab. 5 und Tab. 6).

Tab. 3

PQC-Werte ($\mu\text{g/ml}$) bei den 12 Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Untersuchungs- tag	3	5	8	10
Patienten- nummer				
1	2,62	2,62	2,96	2,36
2	3,07	1,99	2,43	0,29
3	1,82	2,56	2,27	0,36
4	2,53	2,28	1,66	0,81
5	1,74	3,00	1,48	0,14
6	2,77	2,74	3,82	0,45
7	1,70	2,21	1,33	0,11
8	3,51	5,22	5,17	0,72
9	4,15	3,90	4,42	0,97
10	1,24	1,26	0,83	0,08
11	2,19	3,51	3,12	0,56
12	2,66	2,76	3,22	3,27

Tab. 4

Creatininwerte (mg%) der 12 untersuchten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Untersuchungs- tag	1	3	5	8	10
Patienten- nummer					
1	2,61		2,96	3,50	2,90
2	1,41		1,63	1,33	1,28
3	1,50		1,78	1,30	1,30
4	1,78		1,84	2,16	1,90
5	1,44		2,08	2,03	1,88
6	1,80		1,67	1,88	1,97
7	2,51		3,34	2,49	1,84
8	2,55		3,53	3,36	3,00
9	1,78		1,67	1,58	1,89
10	1,90		2,10	1,90	1,80
11	1,60		1,60	1,70	1,75
12	1,60		1,50	1,60	1,58

Tab. 5
Kaliumwerte (mval/l) der 12 untersuchten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Untersuchungs- tag	1	3	5	8	10
Patienten- nummer					
1	5,13		6,21	6,36	5,56
2	4,16		4,00	3,74	3,80
3	5,07		5,34	6,00	5,90
4	4,50		4,58	5,11	4,84
5	4,73		4,63	5,27	4,95
6	4,20		4,06	4,47	4,47
7	4,77		5,75	4,98	4,80
8	4,76		4,91	4,76	4,26
9	4,92		5,02	4,86	5,83
10	5,04		5,70	5,15	4,77
11	4,79		4,30	4,28	4,14
12	3,91		4,11	4,30	3,90

Tab. 6

Übersicht von DKS, PQC, Creatinin und Kalium (Mittelwerte) der 12 untersuchten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion an den entsprechenden Untersuchungstagen

Untersuchungs- tag	1	3	5	8	10
DKS (ng/ml)	1,03 ± 0,42	1,33 ± 0,50	1,56 ± 0,59	1,59 ± 0,67	1,43 ± 0,53
PQC (µg/ml)		2,50 ± 0,86	2,84 ± 1,02	2,72 ± 1,32	0,84 ± 0,98
Creatinin (mg%)	1,87 ± 0,44		2,14 ± 0,72	2,07 ± 0,72	1,92 ± 0,53
K ⁺ (mval/l)	4,67 ± 0,39		4,88 ± 0,74	4,94 ± 0,73	4,77 ± 0,71

DKS = Digoxinkonzentration im Serum

PQC = Plasma Chinidinkonzentration

2. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu einem Kollektiv von 22 Normalpatienten und einem Kollektiv von acht Hämodialysepatienten

2.1 Vergleich der Digoxinkonzentrationen (DKS)

Unter Chinidingabe stieg bei fast allen Patienten die DKS an. Zwischen den einzelnen Gruppen gab es jedoch erhebliche Unterschiede (s. Tab. 7 und Abb. 2, 3 und 4).

Während der Mittelwert der DKS am 8. Tag bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion um 54% höher war als am 1. Tag, betrug dieser bei Normalpatienten 81%, bei Hämodialysepatienten 88%.

Entsprechend gab es Unterschiede in dem prozentualen Anstieg der Mittelwerte der individuellen Digoxinspiegel vom 1. zum 8. Tag.

Während der Anstieg bei den niereninsuffizienten Patienten im Durchschnitt bei 68% lag, betrug er bei den Normalpatienten durchschnittlich 94%, bei den Hämodialysepatienten im Mittel 95%.

Sowohl bei den Normalpatienten als auch bei den Niereninsuffizienten hatte sich im Mittel am 5. Untersuchungstag ein neues steady state in den Digoxinserumspiegeln eingestellt (nur drei niereninsuffiziente Patienten zeigten noch einen weiteren Anstieg vom 5. zum 8. Tag).

Im Gegensatz dazu fand sich bei den Hämodialysepatienten zwischen dem 5. und dem 8. Tag ein weiterer signifikanter DKS-Anstieg ($p < 0,05$).

Nach dem Absetzen von Chinidin war das Verhalten der DKS bei den Niereninsuffizienten ähnlich wie bei den Hämodialysepatienten. (Die DKS-Werte am 10. Tag wurden bei den Normalpatienten nicht gemessen, da sie weiterhin antiarrhythmisch behandelt wurden).

Während die mittlere DKS bei den Niereninsuffizienten um 10% zurückgegangen war, betrug der Rückgang bei den Hämodialysepatienten 12% (beide Werte nicht signifikant).

Zusammenfassend läßt sich sagen:

1. Der DKS-Anstieg vom 1. zum 8. Tag ist bei den untersuchten 12 niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zu einem Vergleichskollektiv von 22 Normalpatienten signifikant niedriger ($p < 0,05$ bei einseitigem und zweiseitigem Test).

2. Das Ergebnis des Vergleichs von Normalpatienten und niereninsuffizienten Patienten - der DKS-Anstieg ist bei nierengeschädigten Patienten niedriger - läßt sich erhärten, wenn man die niereninsuffizienten Patienten nach dem Ausmaß der Nierenschädigung differenziert: ein Vergleich der drei Patienten mit Creatininwerten $< 1,6 \text{ mg\%}$ und der neun Patienten mit Creatininwerten $\geq 1,6 \text{ mg\%}$ ergibt, daß der mittlere DKS-Anstieg bei den letzteren signifikant niedriger ist ($p < 0,02$ bei zweiseitigem Test, $p < 0,01$ bei einseitigem Test).

3. Der Vergleich der niereninsuffizienten Patienten mit den Hämodialysepatienten läßt vermuten, daß der Anstieg der DKS bei niereninsuffizienten Patienten geringer ist als bei Hämodialysepatienten, auch

wenn der Unterschied in dieser Untersuchung noch keine statistische Signifikanz erreichte. Die Ergebnisse lassen jedoch erwarten, daß bei größerer Fallzahl ein signifikanter Unterschied nachzuweisen ist.

2.2 Vergleich der Chinidinkonzentrationen (PQC)

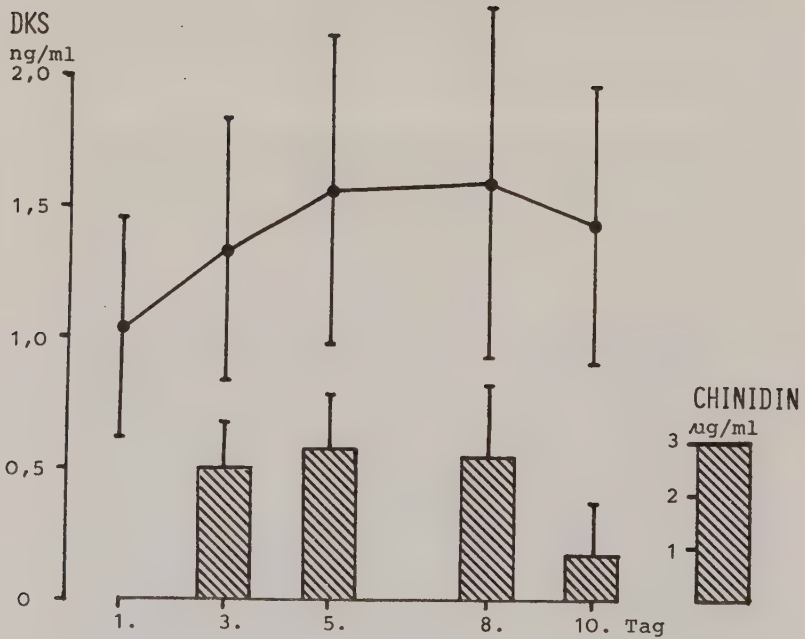
1. der Mittelwert von Chinidin ist bei niereninsuffizienten Patienten am 8. Tag mit $2,72 \pm 1,32 \mu\text{g/ml}$ signifikant höher ($p < 0,01$ bei zweiseitigem Test, $p < 0,001$ bei einseitigem Test) als bei Normalpatienten ($1,35 \pm 0,57 \mu\text{g/ml}$).

2. Er ist bei niereninsuffizienten Patienten auch im Vergleich zu Hämodialysepatienten ($1,65 \pm 0,33 \mu\text{g/ml}$) signifikant höher ($p < 0,05$ bei einseitigem Test) (s. Tab. 8).

3. Der Abfall der Chinidinkonzentration vom 8. zum 10. Tag betrug bei den Niereninsuffizienten im Mittel 69% (von $2,72 \pm 1,32 \mu\text{g/ml}$ auf $0,84 \pm 0,98 \mu\text{g/ml}$), bei den Hämodialysepatienten 87% (von $1,65 \pm 0,33 \mu\text{g/ml}$ auf $0,20 \pm 0,12 \mu\text{g/ml}$). Damit unterscheiden sie sich zwar im Abfall der Chinidinkonzentration, läßt man jedoch bei den Niereninsuffizienten die zwei Patienten mit den überdurchschnittlich hohen Chinidin-Plasmakonzentrationen am 10. Tag bei der Berechnung des Mittelwerts weg, so erhält man einen mittleren Chinidinwert von $0,45 \pm 0,31 \mu\text{g/ml}$ am 10. Untersuchungstag und damit einen 83% Abfall der Chinidinkonzentration vom 8. zum 10. Untersuchungstag.

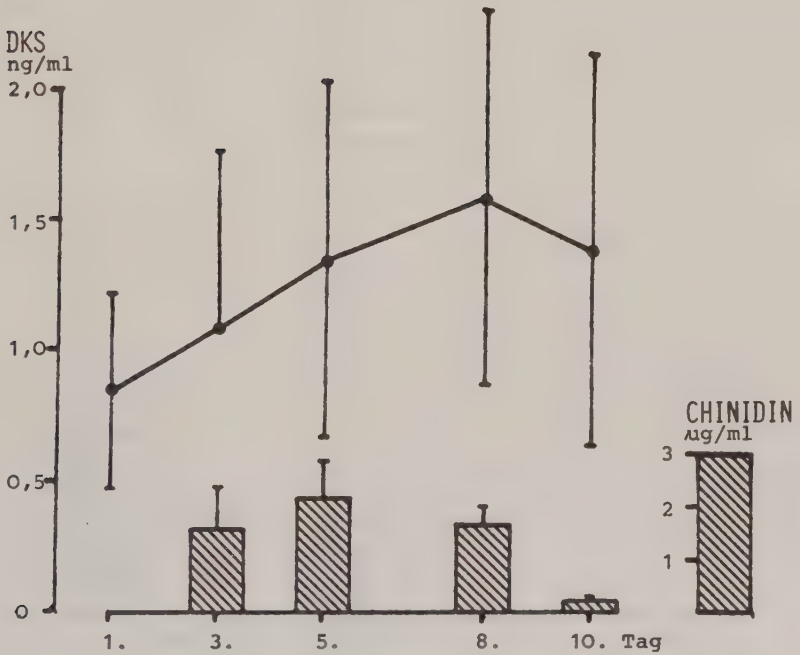
Die Nierengesunden waren sämtlichst Antiarrhythmica-bedürftig, so daß Chinidin aus medizinischen Gründen nicht abgesetzt wurde.

Abb. 1: Die Chinidin-Digoxin-Interaktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion



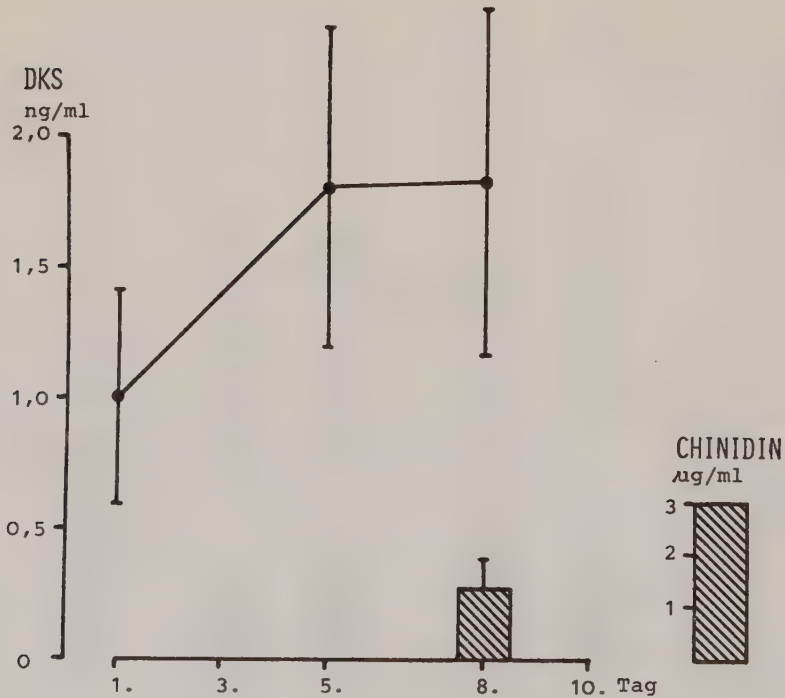
Dargestellt sind die mittleren DKS-Werte von 12 niereninsuffizienten Patienten vor, während und nach einwöchiger Zusatzbehandlung von 750 mg Chinidin täglich. Die mittleren Chinidin-Plasma-Konzentrationen sind als schraffierte Säulen angegeben.

Abb. 2: Die Chinidin-Digoxin-Interaktion bei Hämodialysepatienten



Bei 8 Hämodialysepatienten stieg die DKS unter zusätzlicher einwöchiger Chinidingabe von 750 mg täglich signifikant an. Die mittleren Plasmachinidinkonzentrationen sind als schraffierte Säulen aufgetragen. Diese Daten wurden bereits veröffentlicht. (13)

Abb. 3: Die Chinidin-Digoxin-Interaktion bei Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion

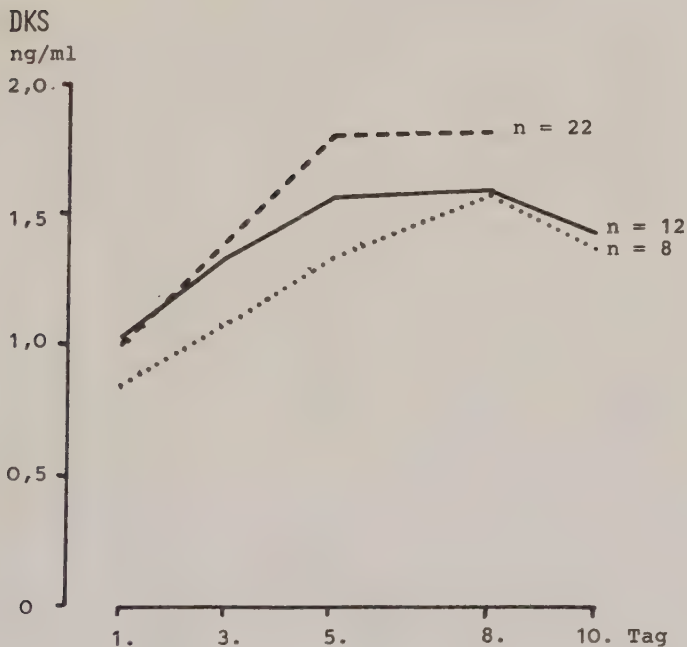


Mittlere DKS-Werte von 22 chronisch digitalisierten Probanden während einer einwöchigen Behandlung mit 750 mg Chinidin pro Tag.

Die mittlere Chinidin-Plasma-Konzentration am 8. Tag ist als schraffierte Säule aufgetragen.

Die Daten entstammen DOERING et al. (14), unveröffentlichte Ergebnisse.

Abb. 4: Der Einfluß von Chinidin auf die DKS bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, Hämodialysepatienten und Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion



..... Hämodialysepatienten

----- Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion

———— Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Dargestellt sind die mittleren DKS-Werte der drei untersuchten Patientengruppen vor, während und - außer bei den Normalpatienten - auch nach einer einwöchigen Zusatzbehandlung mit 750 mg Chinidin täglich.

Tab. 7

Die Chinidin-Digoxin-Interaktion bei Patienten mit unterschiedlicher Nierenfunktion.
Zusammenfassung der Ergebnisse.

Nierenfunktion	normal	leicht einge- schränkt	anurisch
Anzahl (n)	22	12	8
Plasmachinidinkonzentration (PQC) 8. Tag	$1,35 \pm 0,57$	$2,72 \pm 1,32$	$1,65 \pm 0,33$
Digoxinkonzentration im Serum (DKS)			
1. Tag	$1,00 \pm 0,41$	$1,03 \pm 0,40$	$0,84 \pm 0,37$
8. Tag	$1,81 \pm 0,66$	$1,59 \pm 0,67$	$1,58 \pm 0,72$
Mittlerer prozentualer An- stieg der DKS-Mittelwerte	% + 94	+ 68	+ 95
neues steady state	Tag 5	5 - 8	8
Auftreten der Interaktion	22 / 22	9 / 12	8 / 8

Tab. 8

Vergleich der Mittelwerte der Plasmachinidinkonzentration (PQC) am 8. Tag zwischen Normalpatienten, Hämodialysepatienten und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

		PQC (µg/ml)
1. Normalpatienten	n = 22	1,35 ± 0,57
2. Hämodialysepatienten	n = 8	1,65 ± 0,33
3. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	n = 12	2,72 ± 1,32
4. gering niereninsuffiziente Patienten	n = 3	2,06 ± 0,51
5. stärker niereninsuffiziente Patienten	n = 9	2,95 ± 1,45

4 und 5 sind Untergruppen von 3.

3. Nebenwirkungen unter Chinidinmedikation

3.1 Nebenwirkungen, die zum Absetzen von Chinidin zwangen

Bei zwei Patienten mußte die Untersuchung aufgrund erheblicher Nebenwirkungen abgebrochen werden. Ihre Daten wurden nicht in die Auswertung der Studie einbezogen.

Der erste Patient, ein Patient mit zerebrovaskulärer Insuffizienz und einem Serumcreatininwert von 1,86 mg% am ersten Untersuchungstag wurde am vierten Untersuchungstag zunehmend somnolent. Der DKS-Spiegel betrug zu diesem Zeitpunkt 2,90 ng/ml, die Chinidinkonzentration 3,19 µg/ml. Im EKG waren bei diesem Patienten keine Anzeichen einer Digitalis- oder Chinidinüberdosierung zu sehen.

Vier Tage nach Absetzen von Digitalis und Chinidin bei einem Digitalissspiegel von 1,40 ng/ml und einer Chinidinkonzentration von 0,29 µg/ml klarte der Patient zunehmend auf.

Die Ursache der vorübergehenden Somnolenz konnte bei diesem Patienten allerdings nicht eindeutig geklärt werden. Da er auch später ähnliche Zustandsbilder zeigte, ließ sich ein eindeutiger Zusammenhang zur Applikation von Chinidin und Digoxin nicht feststellen.

Der zweite Patient mit einem Serumcreatininwert von 7,3 mg% am ersten Untersuchungstag, bei dem nach 4 Tagen Chinidin abgesetzt werden mußte, entwickelte am dritten Untersuchungstag Beinödeme, am vierten Untersuchungstag Übelkeit mit Erbrechen.

Der DKS-Spiegel betrug zu diesem Zeitpunkt 2,30 ng/ml, die Chinidinkonzentration 3,85 µg/ml. Auch bei diesem Patienten waren keine Veränderungen im EKG zu sehen.

Drei Tage nach Absetzen von Chinidin und Digitalis betrug der Chinidinwert 0,27 µg/ml, die Digoxinkonzentration 2,06 ng/ml. Das Allgemeinbefinden des Patienten war jetzt wieder zufriedenstellend.

Aufgrund der engen zeitlichen Beziehung ist ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Symptomatik und der Chinidin-Digoxin-Kombinationsbehandlung anzunehmen.

3.2 Nebenwirkungen bei den 12 untersuchten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

3.2.1 Subjektive Nebenwirkungen

Von den 12 Patienten, die an der Untersuchung teilnahmen, bekamen drei Patienten vorübergehend mässigen bis starken Durchfall.

Zwei Patienten litten unter mäßigem Schwindel und Benommenheit, eine Patientin unter leichter Übelkeit.

3.2.2 Veränderungen im EKG

Bei einer Patientin (Patient Nr. 1) nahm die PQ-Zeit während der Chinidinbehandlung leicht zu.

Zum Zeitpunkt der EKG-Veränderung (5. Untersuchungstag) betrug der Digitalisspiegel 2,48 ng/ml, die Chinidinkonzentration im Serum 2,62 µg/ml.

Bei zwei Patienten (Patient Nr. 7 und Nr. 11) sah man charakteristische ST-Veränderungen mit prominenten U-Wellen und/oder Verlängerung des QT(U)-Intervalls während der Untersuchung.

Ein Patient (Patient Nr. 8) entwickelte unter Chinidingabe zunehmend ventrikuläre monotope Extrasystolen, die häufig gekoppelt auftraten.

Am 8. Untersuchungstag (dies der Tag, an dem die meisten Extrasystolen auftraten) betrug die DKS 2,80 ng/ml, die Chinidinkonzentration 5,17 µg/ml.

Ein Tag nach Absetzen von Digitalis und Chinidin traten nur noch vereinzelt Extrasystolen auf.

Diese nahmen jedoch drei Tage nach Absetzen von Digitalis und Chinidin wieder zu (der DKS-Wert betrug zu diesem Zeitpunkt 1,75 ng/ml, der Chinidinwert 0,72 µg/ml), so daß ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Medikation und den Extrasystolen nicht festgestellt werden konnte.

IV. Diskussion

Wie in der Einleitung bereits erwähnt, liegt der Chinidin-Digoxin-Interaktion beim Nierengesunden hauptsächlich ein renaler Mechanismus zugrunde.

Viele Patienten, die Digoxin und Chinidin benötigen, weisen eine eingeschränkte Nierenfunktion auf, entweder altersbedingt (Einschränkung der Nierenfunktion im hohen Lebensalter) oder aufgrund von Begleiterkrankungen. Aus dieser Konstellation ergibt sich die klinische Relevanz der Fragestellung, die dieser Arbeit zugrunde liegt.

Die Untersuchung an 12 niereninsuffizienten Patienten hat gezeigt, daß ein Digoxinanstieg während Chinidingabe auch bei dieser Patientengruppe auftritt. Dies weist darauf hin, daß

1. auch bei primär eingeschränkter renaler Digoxinclearance diese noch weiter vermindert wird (34),
2. die extrarenale Digoxinclearance wahrscheinlich ebenfalls vermindert wird, wie es für Hämodialysepatienten nachgewiesen wurde (13).

Beim Nierengesunden spielt die extrarenale Digoxin-Clearance eine untergeordnete Rolle. Sie betrifft ca. 20% der Gesamtkörper-Clearance (2, 39, 40, 54).

DOHERTY et al. (15) und MARCUS et al. (47) wiesen nach, daß beim urämischen Patienten die extrarenale Digoxin-Clearance zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Diese Befunde erklären die Wirksamkeit der Chinidin-Digoxin-Interaktion auch bei Niereninsuffizienz, da bei diesen Patienten jetzt die ins Gewicht fallende extrarenale Clearance durch Chinidin gehemmt wird (19, 25).

Der Vergleich der niereninsuffizienten Patienten mit einem Kollektiv von Hämodialysepatienten und einem Kollektiv von Normalpatienten hat gezeigt, daß sich ein neues steady state bei Niereninsuffizienz am 5. Tag noch nicht ganz eingestellt hat, während dies bei Nierengesunden schon nach 5 Tagen der Fall ist, bei Hämodialysepatienten im Durchschnitt frühestens nach 7 Tagen eintritt.

Dies liegt wohl an der primär verlängerten Halbwertszeit von Digoxin bei Niereninsuffizienz, die auch durch den verzögerten Abfall der DKS nach Absetzen von Chinidin zum Ausdruck kommt: Zwei Tage nach Absetzen von Chinidin war die DKS im Mittel bei Niereninsuffizienten lediglich um 10% zurückgegangen, bei Hämodialysepatienten 12%, während der Abfall bei Normalpatienten in der Regel höher ist (10). Bei den Normalpatienten wurden am 10. Tag keine Messungen vorgenommen, da sie weiterhin antiarrhythmisch behandelt wurden.

Bei acht von zwölf Patienten zeigte die Creatininkonzentration einen zumindest intermittierenden Anstieg.

Gegenüber dem 1. Tag lagen die Werte am 5. Tag im Mittel signifikant höher ($p < 0,05$), fielen jedoch am 8. Tag wieder leicht ab und zeigten damit keinen signifikanten Unterschied zum Ausgangswert mehr. Es ist anzunehmen, daß der beobachtete Zu-

sammenhang zufallsbedingt ist, da es bei Niereninsuffizienten oft zu Schwankungen des Creatininwerts kommt.

Der Anstieg der DKS bei niereninsuffizienten Patienten ist allerdings im Vergleich zu dem gleichbehandelten Normalkollektiv von 22 Patienten signifikant niedriger ($p < 0,05$), und dies, obwohl die niereninsuffizienten Patienten am 8. Tag im Mittel die höchste Chinidinkonzentration hatten.

Offensichtlich ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Chinidin-Digoxin-Interaktion etwas geringer wirksam.

Es liegt die Vermutung nahe, daß bei diesen Patienten einerseits die renale Digoxin-Clearance bereits deutlich eingeschränkt ist, andererseits die extrarenale Clearance noch nicht die Rolle spielt wie beim Urämiker (12).

Erhärtet wird diese Hypothese, wenn man die niereninsuffizienten Patienten nach dem Ausmaß ihrer Nierenschädigung differenziert: Der Anstieg der DKS ist bei geringer Nierenschädigung ($\text{Creatinin} < 1,6 \text{ mg\%}$) signifikant höher ($p < 0,01$ bei einseitigem U-Test) als bei stärkerer Nierenschädigung ($\text{Creatinin} \geq 1,6 \text{ mg\%}$).

Dies heißt, daß Patienten mit nur geringer Einschränkung der Nierenfunktion eine hohe renale Clearance besitzen, die stärker durch Chinidin blockierbar ist. Dadurch wird prozentual ein größerer Anstieg der DKS bewirkt.

Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion haben dagegen eine geringere renale Digoxinclearance,

so daß hier der Hauptmechanismus der Interaktion nicht mehr so wirksam wird.

Ein anderer Mechanismus, der zumindest partiell eine Abnahme der renalen und extrarenalen Clearance bewirken könnte, ist die Abnahme der ungebundenen Digoxinfraktion im Plasma.

FICHTL und DOERING (22) wiesen jedoch nach, daß die "in-vitro"-Zugabe von Chinidin die proteingebundene Fraktion von Digoxin nicht ändert. Auch der eiweißgebundene Anteil von Digoxin in Seren von Patienten unter chronischer Chinidin-Digoxin-Kombinationsbehandlung lag nur geringfügig und nicht signifikant niedriger als in Seren von Patienten unter Digoxin-Monotherapie ("in vivo").

Dies zeigt, daß Änderungen der Digoxin-Eiweißbindung durch Chinidin, die sekundär zur Senkung der renalen Clearance führen würden, ausgeschlossen werden können.

HIRSCHBERG et al. (33) beschäftigten sich ebenfalls mit der Chinidin-Digoxin-Interaktion bei niereninsuffizienten Patienten.

Sie berichten, daß bei 14 von 15 niereninsuffizienten Patienten ein signifikanter Anstieg des Digoxinspiegels erfolgte. Über den Mechanismus dieser Interaktion machten sie keine Untersuchungen.

FENSTER et al. (21) untersuchten sechs hämodialysepflichtige Patienten, die während einer 23-tägigen Digoxinbehandlung eine einmalige Dosis von Chinidin bekamen.

Bei ihren Untersuchungen führte Chinidin zu einer Abnahme der Gesamtkörper-Clearance, und zwar im gleichen Ausmaß wie bei Gesunden, d. h. Patienten mit normaler Nierenfunktion; außerdem zu einer Verlängerung der Halbwertszeit von Digoxin.

Sie kamen ebenfalls zu dem Schluß, daß aufgrund der vernachlässigbaren renalen Clearance die Abnahme der Gesamtkörper-Clearance auf eine chinidininduzierte Abnahme der nichtrenalen Clearance zurückzuführen ist.

Als Ursache nehmen sie hepatische oder biliäre Mechanismen an.

Außer diesen Untersuchungen zur extrarenalen Digoxin-Clearance existieren im Moment noch zwei kurze Berichte von FICHTL et al. (23) und GEORGE und RENWICK (26), in denen es aufgrund von Tierversuchen für möglich gehalten wird, daß Chinidin die Sekretion von Digoxin durch die Darmwand verhindert.

Da LAUTERBACH (42) auch beim Menschen eine aktive Sekretion von Digoxin in das Darmlumen nachwies, könnte eine Hemmung dieses aktiven Transportes durch Chinidin Ursache der abnehmenden extrarenalen Digoxinclearance sein und erklären, warum bei eingeschränkter oder erloschener Nierenfunktion diese Interaktion trotzdem wirksam ist.

V. Klinische Bedeutung der Ergebnisse

Unter den Patienten, die mit Digitalis bzw. einer Kombination von Digoxin und Chinidin behandelt werden, befinden sich viele mit leicht bzw. mäßig eingeschränkter Nierenfunktion.

Wie in dieser Untersuchung nachgewiesen werden konnte, kommt es auch bei diesen Patienten zu einem Anstieg der DKS unter Chinidin.

Über die Wirksamkeit der erhöhten Digoxinspiegel unter Chinidin bestehen zum Teil noch kontroverse Ansichten.

Die überwiegende Zahl der tierexperimentellen Ergebnisse sowie der Befunde am Menschen sprechen für einen verstärkten Digoxineffekt unter Chinidin, entsprechend den ansteigenden Digoxinspiegeln (24).

Deshalb sollte auch bei Patienten mit Niereninsuffizienz die Digoxindosis neu angepaßt werden.

Bei der großen individuellen Schwankungsbreite des DKS-Anstiegs unter Chinidin scheint es aus Sicherheitsgründen angemessen, die Digoxindosis vor der Chinidinbehandlung etwa um die Hälfte zu reduzieren.

Gleichzeitig empfiehlt es sich, den therapeutischen Effekt, mögliche Intoxikationserscheinungen sowie die DKS-Werte zu überwachen.

Da es etwa eine Woche oder sogar noch länger dauert, bis sich bei niereninsuffizienten Patienten ein

neues steady state eingestellt hat, sollte man engmaschige Kontrollen entsprechend auf diesen Zeitraum ausdehnen und die Dosis entsprechend den genannten Kriterien dann neu anpassen.

VI. Zusammenfassung

Die Aufgabe dieser Arbeit bestand zum einen in der Untersuchung der Chinidin-Digoxin-Interaktion bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, zum anderen in dem Vergleich dieses Patientenkollektivs mit einem gleichbehandelten Kollektiv von acht Hämodialysepatienten und einem Kollektiv von zweiundzwanzig Normalpatienten, d. h. Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion.

Während siebentägiger Chinidingabe stieg bei den zwölf untersuchten Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die DKS im Mittel von $1,03 \pm 0,42$ ng/ml (1. Tag) auf $1,59 \pm 0,67$ ng/ml (8. Tag) an bei $p < 0,01$. Dies entspricht einem 54% Anstieg des Mittelwerts vom ersten zum achten Tag und zeigt, daß die Chinidin-Digoxin-Interaktion auch bei dieser Patientengruppe wirksam ist. Der prozentuale Anstieg schwankte bei den einzelnen Patienten zwischen 0% und 252%, im Mittel betrug er 68%. Bereits am fünften Untersuchungstag zeigte die mittlere DKS ein neues steady state. Zwischen dem fünften und achten Untersuchungstag kam es zu keinem signifikanten Anstieg der DKS mehr. Zwei Tage nach Absetzen von Chinidin war die mittlere DKS um 10% zurückgegangen.

Der Vergleich der zwölf untersuchten niereninsuffizienten Patienten mit einem Kollektiv von zweiundzwanzig Normalpatienten, d. h. Patienten ohne eingeschränkte Nierenfunktion, ergab einen signifikant niedrigeren DKS-Anstieg ($p < 0,05$) bei den Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, obwohl diese den höchsten Chinidinspiegel aufwiesen. Der Vergleich der niereninsuffizienten Patienten

mit den Hämodialysepatienten ergab keinen signifikanten Unterschied im DKS-Anstieg.

Der DKS-Anstieg sowohl bei niereninsuffizienten Patienten als auch bei Hämodialysepatienten weist darauf hin, daß auch extrarenale Mechanismen an der Chinidin-Digoxin-Interaktion beteiligt sind, da bei diesen Patienten die renale Clearance zumindest zum größten Teil vernachlässigt werden kann. Der signifikant niedrigere Anstieg der DKS bei den niereninsuffizienten Patienten im Vergleich zu einem Kollektiv von Normalpatienten legt die Vermutung nahe, daß bei ersteren die renale Digoxinclearance bereits deutlich eingeschränkt ist, andererseits die extrarenale Clearance noch nicht die Rolle spielt wie beim Urämiker.

VII. Literaturverzeichnis

- (1) BALL, W. J., TSE-ENG, D., WALLICK, E. T., BILEZIKIAN, J. P., SCHWARTZ, A., BUTLER JR., V. P.:
Effect of quinidine on the digoxin receptor in vitro.
J. clin. Invest. 68: 1065 - 1074 (1981)
- (2) BETZIEN, G., DIETMANN, K., SCHAUMANN, W.:
Resorption, renale und extrarenale Clearance von Digoxin.
Herz/Kreisl. 12: 115 - 120 (1980)
- (3) BIGGER JR., J. Th.:
The quinidine-digoxin interaction. What do we know about it?
New Engl. J. Med. 301: 779 - 781 (1979)
- (4) BIGGER JR., J. Th., LEAHEY JR., E. B.:
Quinidine and digoxin.
Drugs 24: 229 - 239 (1982)
- (5) CHEN, T. S., FRIEDMAN, H. S.:
Alteration of digoxin pharmacokinetics by a single dose of quinidine.
J. Amer. med. Ass. 244: 669 - 672 (1980)
- (6) CONNE, P., GRANDJEAN, E. M.:
L'interaction quinidine-digoxine.
Schweizerische Rundschau für Medizin (Praxis) 70: 74 - 77 (1981)
- (7) CRAMER, G., ISAKSSON, B.:
Quantitative determination of quinidine in plasma.
Scand. J. clin. Lab. Invest. 15: 553 - 556 (1963)

- (8) DAHLQVIST, R., EJVINSSON, G., SCHENCK-GUSTAFSSON, K.:
Effect of quinidine on plasma concentration and renal clearance of digoxin. A clinically important drug interaction.
Brit. J. clin. Pharmacol. 9: 413 - 418 (1980)
- (9) DOERING, W., KÖNIG, E.:
Anstieg der Digoxinkonzentration im Serum unter Chinidinmedikation.
Med. Klin. 73: 1085 - 1088 (1978)
- (10) DOERING, W.:
Quinidine-digoxin interaction. Pharmacokinetics, underlying mechanism and clinical implications.
New Engl. J. Med. 301: 400 - 404 (1979)
- (11) DOERING, W., KÖNIG, E.:
Chinidin erhöht den Digoxin-Spiegel.
Med. Klin. 76: 395 - 398 (1981)
- (12) DOERING, W.:
Untersuchungen zur Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der Chinidin-Digoxin-Interaktion.
Habilitationsschrift (1982)
- (13) DOERING, W., FICHTL, B., HERRMANN, M., BESENFELDER, E.:
The quinidine-digoxin interaction: Evidence for involvement of extrarenal mechanism.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 21: 281 - 285 (1982)
- (14) DOERING, W.:
Unveröffentlichte Ergebnisse.

- (15) DOHERTY, J. E., FLANIGAN, W. J., PERKINS, W. H.:
Studies with tritiated digoxin in patients
following renal transplantation.
Circulation 37: 865 - 871 (1968)
- (16) DOHERTY, J. E., STRAUB, K. D., MURPHY, M. L.,
DE SOYZA, N., BISSETT, J. K., KANE, J. J.:
Digoxin-quinidine interaction. Changes in ca-
nine tissue concentration from steady state
with quinidine.
Amer. J. Cardiol. 45: 1196 - 1200 (1980)
- (17) Editorial:
Digitalis and quinidine.
Lancet II: 1064 - 1065 (1980)
- (18) EJVINSSON, G.:
Effect of quinidine on plasma concentrations
of digoxin.
Brit. Med. J. 1: 279 - 280 (1978)
- (19) ERDMANN, E., WERDAN, K.:
Untersuchungen zur Chinidin-Digoxin- und Chi-
nidin-Digitoxin-Interaktion.
In: Digitalistherapie bei Herzinsuffizienz.
KOCHSIEK, K., RIETBROCK, N. (eds.): 143 - 146
(Urban und Schwarzenberg, München, Wien, Bal-
timore 1981)
- (20) FENSTER, P. E., POWELL, J. R., HAGER, W. D.,
GRAVES, P. E., CONRAD, K., GOLDMAN, S.:
Onset and dose dependence of the digoxin-
quinidine interaction (abstract).
Amer. J. Cardiol. 45: 413 (1980)

- (21) FENSTER, P. E., HAGER, W. D., PERRIER, D.,
POWELL, J. R., GRAVES, P. E., MICHAEL, U. F.:
Digoxin-quinidine interaction in patients with
chronic renal failure.
Circulation 66: 1277 - 1280 (1982)
- (22) FICHTL, B., DOERING, W.:
The digoxin-quinidine interaction: Serum protein
binding unlikely to be involved (letter).
Brit. J. clin. Pharmacol. 11: 94 - 96 (1980)
- (23) FICHTL, B., SCHÄFER, S. G., DOERING, W.:
Quinidine decreases the intestinal secretion
of digoxin in the guinea pig.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol.
321: R 57 (1982)
- (24) FICHTL, B., DOERING, W.:
The quinidine-digoxin interaction in perspective.
Clin. Pharmacokinet. 8: 137 - 154 (1983)
- (25) FICHTL, B., DOERING, W., SEIDEL, H.:
The quinidine-digoxin interaction in patients
with impaired renal function.
Int. J. clin. Pharmacol. Ther. Toxicol. Vol. 21
No. 5: 229 - 233 (1983)
- (26) GEORGE, C. F., RENWICK, A. G.:
Quinidine and the non-renal elimination of
digoxin.
J. Pharm. Pharmacol. 34: 280 (1982)
- (27) GIBALDI, M., KOUP, J. R.:
Pharmacokinetic concepts - drug binding, apparent
volume of distribution and clearance.
Eur. J. clin. Pharmacol. 20: 299 - 305 (1981)

- (28) GIBSON, T. P., NELSON, H. A.:
Digoxin alters quinidine and quinidine alters
digoxin pharmacokinetics in dogs.
J. Lab. clin. Med. 95: 417 - 428 (1980)
- (29) GOODMAN and GILMAN'S:
The Pharmacological Basis of Therapeutics.
P. 1728, sixth edition (1980)
- (30) HAGER, W. D., FENSTER, P., MAYERSOHN, M.,
PERRIER, D., GRAVES, P., MARCUS, F. J.,
GOLDMAN, S.:
Digoxin-quinidine interaction. Pharmacokinetic
evaluation.
New Engl. J. Med. 300: 1238 - 1241 (1979)
- (31) HAGER, W. D., MAYERSOHN, M., GRAVES, P.:
Digoxin bioavailability during quinidine ad-
ministration.
Clin. Pharmacol. Ther. 30: 594 - 599 (1981)
- (32) HANSEN, P. B., KJAERGARD, H., EGEBLAD, H.,
BUCH, J., STEINESS, E., WALDORFF, St.:
Digoxin-kinidin interaktion.
Ugeskrift for Laeger 143: 105 - 106 (1981)
- (33) HIRSCHBERG, R., SCHAEFER, K., V. HERRATH, D.,
KEWITZ, H.:
Digoxin-quinidine interaction in patients with
renal failure.
Klin. Wschr. 59: 521 - 522 (1981)
- (34) HÖHNE, M.:
Dissertationsarbeit (im Druck)

- (35) HOOYMANS, P. M., MERKUS, F. W. H. M.:
Effects of quinidine on plasma concentration
of digoxin.
Brit. med. J. 2: 1022 (1978)
- (36) HOOYMANS, P. M., MERKUS, F. W. H. M.:
Mechanism of the digoxin-quinidine interaction.
Pharmacy Int. 1: 158 - 161 (1980)
- (37) HOOYMANS, P. M., HOLFORD, N., MASSIE, B.,
WITT, M., PLUYM, B., MERKUS, F.:
Quinidine decreases both renal and metabolic
clearance of digoxin.
Amer. J. Cardiol. 45: 453 (1980)
- (38) KIM, D.-H., AKERA, T., BRODY, Th. M.:
Effects of quinidine on the cardiac-glycoside
sensitivity of guinea-pig and rat heart.
J. Pharmacol. exp. Ther. 217: 559 - 565 (1981)
- (39) KOUP, G. R., GREENBLATT, D. J., JUSKO, W. J.,
SMITH, T. W., KOCH-WESER, J.:
Pharmacokinetics of digoxin in normal subjects
after intravenous bolus and infusion doses.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 3: 181 - 192 (1975)
- (40) KRAMER, P.:
Digitalis pharmacokinetics and therapy with re-
spect to impaired renal function.
Klin. Wschr. 55: 1 - 11 (1977)
- (41) LARBIG, D., HAASIS, R., KOCHSIEK, K.:
Die Glykosidkonzentration und ihre medizini-
sche Bedeutung.
Forum Cardiol. 15: 45 - 48 (1978)

- (42) LAUTERBACH, F.:

Intestinal absorption and secretion of cardiac glycosides.

In: GREEF, K.: Cardiac glycosides, Handb.
exp. pharm. 56 - II: 105 - 139 (1981)

- (43) LEAHEY, E. B., REIFFEL, J. A., DRUSIN, R. E.,
HEISSEN BUTTEL, R. H., LOVEJOY, W. P., BIGGER,
J. T.:

Interaction between quinidine and digoxin.
J. Amer. med. Ass. 240: 533 - 534 (1978)

- (44) LEAHEY JR., E. B.:

Digoxin-quinidine interaction: Current status.
Ann. intern. Med. 93: 775 - 776 (1980)

- (45) LEAHEY, E. B., REIFFEL, J. A., V. GIARDINA,
E.-G., BIGGER, J. T.:

The effect of quinidine and other oral anti-
arrhythmic drugs on serum digoxin.
Ann. intern. Med. 92: 605 - 608 (1980)

- (46) LEAHEY JR., E. B., BIGGER JR., J. T., BUTLER,
V. P., REIFFEL, J. A., O'CONNELL, G. C., SCAFFI-
DI, L. E., ROTTMANN, J. N.:

Quinidine-digoxin interaction: Time course and
pharmacokinetics.
Amer. J. Cardiol. 48: 1141 - 1146 (1981)

- (47) MARCUS, F. J., PETERSON, A., SALEL, A., SULLY,
J., KAPADIA, G. G.:

The metabolism of tritiated digoxin in renal
insufficiency in dogs and man.
J. Pharmacol. exp. Ther. 152: 372 - 382 (1966)

- (48) MUNGALL, D. R., ROBICHAUX, R. P., PERRY, W.,
SCOTT, J. W., ROBINSON, A., BURELLE, T.,
HURST, D.:
Effects of quinidine on serum digoxin concentration. A prospective study.
Ann. intern. Med. 93: 689 - 693 (1980)
- (49) PAUMGARTNER, G., RIECKER, G.:
Arzneimittelwechselwirkungen (ed.).
Internist 20: 209 - 212 (1979)
- (50) PETERS, U., RISLER, T.:
Therapeutische Aspekte bei einer Kombinations-
Therapie mit Chinidin und Digitalisglykosiden.
Dtsch. med. Wschr. 106: 306 - 308 (1981)
- (51) RISLER, T., PETERS, U., GRABENSEE, B., SEIPEL,
L.:
Untersuchungen zur Interaktion von Chinidin
und Digoxin beim Menschen.
Dtsch. med. Wschr. 104: 1523 - 1526 (1979)
- (52) SCHAUMANN, W.:
 β -methyl-digoxin, a new lipophilic digoxin
derivate.
Cardiac Glycosides. Ed. by BODEM, G., DENG-
LER, J. H., New York, Springer Verlag: 93 -
104 (1978)
- (53) SCHENCK-GUSTAFSSON, K., JOGESTRAND, T., NOR-
LANDER, R., DAHLQVIST, R.:
Effect of quinidine on digoxin concentration
in Skeletal muscle and serum in patients with
atrial fibrillation.
New Engl. J. Med. 305: 209 - 211 (1981)

- (54) SCHENCK-GUSTAFSSON, K., DAHLQVIST, R.:
Pharmacokinetics of digoxin in patients sub-
jected to the quinidine-digoxin interaction.
Brit. J. clin. Pharmacol. 11: 181 - 186 (1981)
- (55) SHEINER, L. B., ROSENBERG, B., MARATHE, V. V.:
Estimation of population characteristics of
pharmacokinetic parameters from routine clinical data.
J. Pharmacokinet. Biopharm. 5: 445 - 479 (1977)
- (56) SIEGEL, S.:
Nichtparametrische statistische Methoden.
Fachbuchhandlung für Psychologie, Verlags-
abteilung, Frankfurt am Main (1976)
- (57) SMITH, T. W., BUTLER, V. P., HABER, E.:
Determination of therapeutic and toxic serum
digoxin concentration by radioimmunoassay.
New Engl. J. Med. 281: 1112 - 1116 (1969)
- (58) STEINESS, E., WALDORFF, S., HANSEN, P. B.,
KJAERGARD, H., BUCH, J., EGEBLAD, H.:
Reduction of digoxin-induced inotropism during
quinidine administration.
Clin. Pharmacol. Ther. 27: 791 - 795 (1980)
- (59) STRAUB, K. D., KANE, J. J., BISSETT, J. K.,
DOHERTY, J. E.:
Alteration of digitalis binding by quinidine:
A mechanism of digitalis-quinidine interaction.
Circulation 57/58 (Suppl. II): 58 (1978)
- (60) WARNER, N. J., LEAHEY, E. B., HOUGEN, T. J.,
BIGGER, J. T., SMITH, T. W.:
Tissue digoxin concentrations during the qui-

nidine-digoxin interaction.

Amer. J. Cardiol. 51: 1717 - 1721 (1983)

(61) WOODCOCK, B. G., RIETBROCK, N.:

Digitalis-quinidine interactions.

Trends in Pharm. Sciences 3: 118 - 122 (1982)

VIII. Lebenslauf

12. 1. 1949 als fünftes Kind des Maschinenbau-Ingenieurs Max Seidel und seiner Ehefrau Erna Seidel, geb. Ochel, in München geboren
- 1955 Eintritt in die Volksschule München-Solln
- 1959 Übertritt in das Städtische Luisengymnasium München
- 1969 Abitur
- 1969 Sprachenstudium am Sprachen- und Dolmetscher-Institut München, Hauptfach: Englisch, Nebenfach: Italienisch.
- August 1971 Mittlere Abschlußprüfung für Dolmetscher und Übersetzer in Englisch am Sprachen- und Dolmetscher-Institut München
- 1971 - 1976 Diplompädagogikstudium an der Pädagogischen Hochschule Berlin. Schwerpunkt: Sozialpädagogik.
- Oktober 1976 Diplomprüfung an der Pädagogischen Hochschule Berlin
- November 1976 Beginn des Studiums der Humanmedizin an der LMU München
- April 1983 Ärztliche Prüfung und Approbation als Ärztin
- Juli und August 1983 Stationsvertretung in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Missionsbenediktinerinnen in Tutzing, Obb.
1. 12. 1983 Anstellung als Assistenzärztin in der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Missionsbenediktinerinnen in Tutzing, Obb.

Herrn Prof. Dr. E. König danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Herrn PD Dr. W. Doering danke ich für die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung und Fertigstellung dieser Arbeit.

Ebenso bedanke ich mich bei Frau E. Blümel und bei Frau B. Jehle für die Unterstützung bei den Digitalisspiegelbestimmungen.

